



## Interactions of Theophylline with Drug, Diet, Some Xenobiotics, and Habits and Their Toxicological Outcomes

### Teofilinin İlaç, Diyet, Bazı Ksenobiyotik ve Alışkanlıklarla Etkileşmesi ve Toksikolojik Sonuçları

#### Teofilin ve Önemli Etkileşmeler / Theophylline and Important Interactions

Muhammed Charehsaz<sup>1,2</sup>, Aylin Gürbay<sup>1</sup>, M. Evvah Karakılıç<sup>3</sup>, Gönül Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Ankara, <sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### Özet

İlaç tedavisinde sıklıkla karşılaşılan in vitro ve in vivo etkileşmeler ile toksikolojik sonuçları güvenli tedavi için önemlidir. Bazı ilaçların etkisini arttırmak için yararlı etkileşme olarak tanımlananlar bilerek uygulanır. Ancak bu etkileşmelerin örnekleri sınırlı sayıdadır. Diğer taraftan toksikolojik açıdan önemli sonuçlara neden olan istenmeyen ve zararlı etkileşmeler yaygındır. Terapötik penceresi dar olan ilaçlarla tedavi sırasında bu tip etkileşmeler daha kolay gelişir. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılan teofilinin de terapötik penceresi dardır. Bu nedenle sunulan bu derlemede teofilinin ilaç, diyet, ksenobiyotik, bitkisel ürün ve alışkanlıklarla etkileşmelerinden kaynaklanan bazı önemli örnekler ve toksikolojik sonuçları verilmiştir.

#### Anahtar Kelimeler

Teofilin; İlaç; Besin; Diyet Dışı Maddeler; Etkileşmeler

#### Abstract

In vitro and in vivo interactions which are commonly met during drug therapy and their toxicological outcomes are important. In order to increase effect of certain drugs, interactions, which are called as beneficial interactions, are intentionally applied. However, examples of these interactions are in limited number. On the other hand, untoward and hazardous interactions that cause very important outcomes in toxicological point of view are common. These types of interactions develop more easily during therapy with drugs have a narrow therapeutic window. Theophylline which is used in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has also a narrow therapeutic window. Therefore, in the present review, some important examples resulted from interactions of theophylline with drug, diet, xenobiotic, herbal product, habits and their toxicological outcomes have been given.

#### Keywords

Theophylline; Drug; Diet; Substances Out of Diet; Interactions

DOI: 10.4328/JCAM.384

Received: 13.09.2010 Accepted: 30.09.2010

Printed: 01.01.2012

J Clin Anal Med 2012;3(1):117-22

Corresponding Author: 1). Aylin Gürbay, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye.

E-mail: agurbay@hacettepe.edu.tr 2). Gönül Şahin, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Ankara, Türkiye, 06100, Ankara, Türkiye.

T.: + 903123092958 F.: + 903123114777 E-Mail: gsahin@hacettepe.edu.tr

Klinikte etkileşmeler, in vitro ve in vivo meydana gelebilir. Bu etkileşmeler tedavinin güvenliğini ve etkinliğini önemli ölçüde değiştirebilir. Daha da önemlisi insan sağlığı üzerinde istenmeyen zararlı etkiler oluşturabilir veya ölümcül olabilir.

Genel olarak ilaç-ilaç etkileşmeleri, bir ilacın beklenen etkisinin, birlikte kullanıldığı (aynı anda veya az önce veya sonra) bir veya daha çok ilaç tarafından nitel ve/veya nicel olarak değiştirilmesi şeklinde tanımlanır [1-2].

Klinikte etkileşmeler, özellikle bir ilacın etkisini arttırmak üzere, diğer ilaç veya ilaçların kullanımını ile gerçekleştirilir. Bu şekildeki etkileşmeler genellikle bilerek yapılan 'yararlı' etkileşmeler olarak tanımlanır. Ancak bu tip etkileşmeler sınırlı sayıdadır. Toksikolojik açıdan önemli sonuçlara neden olan etkileşmeler ise çoğunlukla bilgi eksikliği veya dikkatsizliğe bağlı olarak gelişen, ilacı yazan hekim, ilacı sunan eczacı, hastaya ilacı uygulayan hemşire veya hasta yakını, hastabakıcı veya doğrudan hasta kaynaklı olarak meydana gelebilen ve 'istenmeyen' ve hatta 'zararlı' sonuçlar doğuran etkileşmelerdir [2-3]. Günümüzde polifarmasi uygulamasının yaygınlığı başta olmak üzere, çeşitli bireysel ve çevresel faktörler ile yenilerde çok yaygınlaşan alternatif tedavi yöntemleri ve özellikle doğal oldukları için çoğunlukla herhangi bir toksik etkisi olmadığı düşünülen veya kabul edilen

bitkisel ürünlerle birlikte ilaçların kullanımı sırasında, toksikolojik açıdan çeşitli derecelerde ters etki(ler) oluşturan istenmeyen etkileşmelerle sıklıkla karşılaşılmaktadır[4].

Etkileşmeler, mekanizmaları karmaşık olmakla beraber, mekanizmaları açısından ana olarak farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşmeler şeklinde sınıflandırılırlar [5]. Özellikle istenmeyen etkileşmeler sonucunda tedavi edici etki abartılı olarak artabilir, azalabilir veya engellenebilir. Çok daha fazla sayıda yan etki veya öngörülemez olumsuz etki ortaya çıkabilir, toksik etkiler meydana gelebilir veya şiddetlenir [1, 3]. İlaç etkileşmelerinin sonuçlarını değiştiren eden ana faktörler şu şekilde sıralanabilir [2]:

- İlacı yazan hekim, ilacı sunan eczacı, hastaya ilacı uygulayan hemşire veya hasta yakını, hastabakıcı veya doğrudan hasta kaynaklı olabilen bilgi, özen ve dikkat eksikliği
- Polifarmasi gereksinimi
- Genetik faktörler
- Çevresel faktörler
- Kişide mevcut hastalık(lar)
- Bireyin cinsiyeti ve yaşı ile alışkanlıkları (sigara, alkol, diyet tarzı, vb)
- İlaçların tedavi indeksleri (özellikle bu indeksin çok dar oluşu)

**Tablo 1a.** Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite riskini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan ilaçlar.

Etkilenen Enzim	Enzimlerin inhibisyonu yolu ile ilacın metabolizmasını azaltarak teofilinin kan düzeylerinin yükselmesine ve dolayısıyla teofilinin toksisite riskinin artmasına neden olan ilaçlar	Enzimlerin indüksiyonu yolu ile ilacın metabolizmasını hızlandırarak teofilinin etkinliğinin azalmasına neden olan ilaçlar
Sit P450 1A2	<b>Antiaritmik ilaçlar:</b> Propafenon, meksiletin, amiodaron, bepridil, aprindin, lidokain, flekainin[9] <b>Florokinolon:</b> Siprofloksazin*, enoksazin** ve daha düşük oranda norfloksazin, nalidiksik asit teofilin metabolizmasını inhibe eder. Gatifloksazin, levofloksazin, lomefloksazin, ofloksazin ve sparfloksazinin teofilin metabolizmasını çok daha az oranda inhibe ettiği, dolayısıyla teofilin metabolizmasına etkisinin çok az olduğu bildirilmiştir[10-13]. <b>Diğer ilaçlar:</b> Etinil östradiol, simetidin[2], flovuksamin[2, 14], tiklopidin[15], alosetron[16], izoniazid[2, 17], allopürinol***[2], meksiletin, oral kontraseptifler[18], tiyobendazol[19], tacrin, troleandomisin, zileuton[11].	Rifampisin[17], fenitoin[2], karbamazepin[18], griseofulvin[20]. Lanzoprazol[21], omeprazol[18, 21] atılımını arttırmaktadır. Ancak rabeprazol ve pantoprazol teofilinin klerensine herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir[11].
Sit P450 3A4	<b>Makrolid antibiyotikler:</b> Eritromisin, klaritromisin[22-23]. <b>Antidepresanlar:</b> Fluvoksamin, nefazodon[2]. <b>Azol grubu antifungal ilaçlar:</b> Ketakonazol, mikonazol, flukonazol[2]. <b>Kalsiyum kanal blokörleri:</b> Diltiazem, verapamil, nikardipin (kesin değil). Ancak nifedipinin hepatik metabolizmayı etkilemediği bildirilmektedir[2, 11]. <b>Kortikosteroidler:</b> Metilprednizolon, prednizolon, prednizon[2] <b>Antiretroviral ilaçlar:</b> Ritanavir > indinavir > sakonavir[24] <b>Diğer ilaçlar:</b> Etinil östradiol, kinin, norfloksazin[2], zafirlukast****[25], raloksifen, gestoden, tamoksifen, fluoksetin, midazolam[26], izoniazid[2, 17], kloramfenikol[27-28]	Aminoglutetimid, barbitüratlar, rifabutin, fenitoin, karbamazepin, deksametazon, pioglitazon, griseofulvin, rifabutin[25], armodafinil[29], rifampisin[2, 22].
Sit P450 2E1	Propofol[30], disülfiram[31]	Etil alkol[32]

\* Siprofloksazin ve teofilini aynı anda kullanan hastalarda kardiyak arrest, status epilepticus ve solunum yetmezliği gibi şiddetli reaksiyonlar ve/veya mortalite bildirilmiştir. \*\* Florokinolonlar arasında oral en düşük dozda uygulandığında teofilinin yarı ömrünü iki kat uzatan ilaçtır.\*\*\* Allopürinol, ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür. \*\*\*\* *In vitro* inhibitör olduğu gösterilmiştir ancak teofilin üzerindeki etkisi tartışmalıdır.

**Tablo 1b.** Teofilin alımı ile toksisitesi artan veya etkinliği azalan ilaçlar ile teofilin toksisitesini arttıran durum ve uygulamalar.

Etkileyen ilaç/durum/uygulamalar	Etkilenen ilaç
Grip aşısı[33]	Teofilin toksisitesinde artış
Akut hastalık durumu (enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi)[34]	Teofilin toksisitesinde artış
Teofilin	Lityum atılımı artar ve etkinliği azalır[11]
Teofilin	Amfebutamon (teofilin nöbet eşliğini düşürerek sık ve ciddi yan etkilere neden olur)[34]
Teofilin	Zafirlukastın kan düzeylerini azaltarak ilacın antiastmatik etkinliğinin düşmesine yol açabilir[33]
Teofilin	Doksapraminin SSS etkilerini potansiyalize eder[34].

- Alternatif tedavi girişimlerinin bilinçsiz ve kontrolsüz olarak yaygın uygulanması ve ilaç ve hastalıklarla olası etkileşmeleri göz ardı edilerek tehlikeli boyutta özendirilmesi
- Çevrenin önerileri ile birden fazla ve düzensiz ilaç tüketimi

ilaçlar, ülkemizde çoğu zaman, doktor kontrolü ve önerisinin yanı sıra eczacının ilaç hakkındaki önemli tavsiyeleri alınmadan, kontrolsüz ve çoğu zaman gereksiz uzun süreli olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, son yıllarda dünyada ve Türkiye’de de bitkisel kökenli ilaç veya çay şeklinde hazırlanıp kullanılanlar da-

hil, alternatif tedavi yaklaşımlarının da kişinin temel tedavisinde kullanılan ilaç veya ilaçlara paralel olarak önemli ve ürkütücü boyutlarda artarak kullanıldığı bir gerçektir.

Etkileşmelerin diğer bir önemli boyutu da ilaç(lar) ve diyet arasında meydana gelmektedir. Diyetle, besin veya gıdaların içerdiği besleyici (nutrient) ve besleyici değeri olmayan (non-nutrient) öğeler bulunabilir. Bu maddeler ilacın etkisini nitel ve nicel olarak değiştirebilir. Aksine, ilaçlar da gıdaların yazgısını etkileşmeler sonucu değiştirebilir. İlaveten alkollü ve alkolsüz içecekler ile içerdiği çok sayıdaki önemli ksenobiyotiğe maru-

**Tablo 2.** Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

Bitki adı	Familya	Teofilin metabolizmasında rolü olan enzimlerin inhibisyonu ile ilacın toksisite riskinin artması veya induksiyon yolu ile terapötik etkinliğinin azalması
<i>Angelica dahuurica</i> (Melekotu)	<i>Apiaceae</i>	<i>Angelica dahuurica</i> kökünün ekstraktının sıçanda Sit P450 3A, 2C ve 2D1 gibi karaciğer mikrozomal enzimlerinin <b>inhibisyon</b> una neden olduğu, ancak insanda, Sit P450 1A2’yi <b>inhibe ettiği</b> belirlenmiştir. Bu nedenle Sit P450 1A2 tarafından metabolize olan teofilin ile etkileşme sonucu teofilin düzeylerinde artışa neden olarak tehlikeli sonuçlar doğuracağından bu ilaç ile birlikte kullanılmamalıdır[35-36].
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	<i>Alliaceae</i>	<i>Allium sativum</i> , tansiyon düşürücü, kolesterol düzeylerini azaltıcı, antineoplastik ve antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Sarımsağın içerdiği diallil sülfür bileşenlerinin sıçan Sit P450 enzimlerinde induksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Büyük olasılıkla insan Sit P450 3A4 enzimi üzerine benzer etki yaptığı ileri sürülmektedir. Ancak sarımsağın Sit P450 enzimleri üzerine bu etkisi henüz kanıtlanmamış olup, induksiyon yerine tam tersine inhibisyon yaptığına dair çelişkili bulgular vardır. Söz konusu etkiler henüz netlik kazanmamıştır[35]. Bu nedenle teofilin ile aynı zamanda alınmasına dikkat edilmelidir.

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Citrus paradisi</i> (Greyfurt)	<i>Rutaceae</i>	Greyfurt suyuyla birçok ilaçta görülen etkileşme teofilin kullanımı sırasında da görülür. Çünkü hepatic ve intestinal sistemde bulunan Sit P450 enzim sistemiyle greyfurt suyunun içerdiği flavonoidler (naringin) ve furanokumarinler (bergamotin) bu enzim sisteminde inhibisyona neden olmaktadır. Ayrıca bergamotin insan karaciğerinde Sit P450 3A4, 1A2, 2E1 ve 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 <b>inhibitör</b> dür[35, 38-39]. Bu nedenle teofilin greyfurt suyu ile asla kullanılmamalıdır.
<i>Citrus grandis</i> (Pumelo)	<i>Rutaceae</i>	Pumelon, insan Sit P450 3A4 <b>inhibitör</b> olması nedeniyle teofilin toksisitesini artırır[35, 40].
<i>Citrus reticulata</i> (Mandalina)	<i>Rutaceae</i>	Mandalinada bulunan tangeretin flavonoidi <i>in vitro</i> ortamda Sit P450 3A4 <b>indüksiyonu</b> yapar[35]. Teofilinin etkinliği düşer.
<i>Coffea arabica</i> (Kahve)	<i>Rubiaceae</i>	Kahve, Sit P450 1A2 ve 4A1’i <b>indükler</b> [35]. Teofilinin terapötik etkinliğinde azalma görülebilir.

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Boswellia türleri</i> (Frankincense)	<i>Burseraceae</i>	<i>Boswellia</i> ağacının reçineleri eski çağlardan bu yana inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Boswellic asidin <i>in vitro</i> olarak orta dereceden şiddetli düzeye kadar değişen ölçüde teofilin metabolizmasında rolü olan Sit P450 izozimlerini <b>inhibe ettiği</b> gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle Sit P450 3A4’ün etkin olduğu ilaç metabolizmalarında değişikliklere yol açması beklenmektedir[35, 37]. Terapötik penceresi dar olan teofilin ile birlikte olası toksisitesini önlemek amacıyla birlikte tüketilmemelidir.
<i>Commiphora mukul</i>	<i>Burseraceae</i>	Hindistan’da kolesterolü düşürmek için kullanılan mukul ağacının reçine ekstresidir. Reçine ekstresindeki guggulipidlerin sarı kantaron ile aynı derecede Sit P450 3A4’ü <b>indüklediği</b> bildirilmiştir[35]. Buna bağlı olarak teofilin etkinliğini düşüreceğinden astma nöbetlerinin kontrol alınması zorlaşacağından teofilin ile birlikte kullanılmamalıdır.
<i>Cimicifuga racemosa</i>	<i>Ranunculaceae</i>	<i>Cimicifuga racemosa</i> ’nın kökleri ve rizomları menopoz semptomlarının ve menstrüel düzensizliklerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 12 gönüllü ile yapılan bir araştırmada Sit P450 2D6 üzerinde hafif bir inhibitör etkisi olmasına karşın Sit P450 3A4 üzerinde önemli bir etkisi olmadığı saptanmıştır[35, 38].

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Echinacea purpurea</i> ( <i>Echinacea</i> )	<i>Asteraceae</i>	<i>Echinacea</i> , E. purpurea’nın toprak üstü kısımlarından ya da köklerinin taze sıkılmış suyundan elde edilir. Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde ve soğuk algınlığı semptomlarının giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. <i>Echinacea purpurea</i> ekstraktının Sit P450 3A4 ve 2E1, 2C19, 2C9, 2D6’yı <i>in vitro</i> olarak inhibe ettiği, <i>in vivo</i> olarak ise hepatic Sit P450 3A4’ü indüklediği ve intestinal Sit P450 3A4’ü inhibe ettiği, aynı şekilde Sit P450 1A2’yi inhibe ettiği bildirilmiştir[35, 38, 41]. Teofilinin kan düzeyleri artacağından ciddi toksisite görülebilir. Bu nedenle <i>Echinacea</i> ile birlikte kullanılmamalıdır.
<i>Evodia rutaecarpa</i>	<i>Rutaceae</i>	Bitkinin en önemli alkaloidi rutakarpindir. Yapılan bir araştırmaya göre rutakarpinin sıçanlarda Sit P450 1A2 induksiyonuna neden olduğu ve bu nedenle insanda da teofilin eliminasyonunu artırıp ilacı etkisizleştirebileceği saptanmıştır[42].

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Ginkgo biloba</i> (Japon eriği)	Ginkgoaceae	Ginkgo bilobanın beyinde kanlanmayı artırarak bellek ve konsantrasyon yeteneğini güçlendirdiği kanıtlanmıştır. Ginkgo bilobada bulunan ginkolik asit I ve II'nin <i>in vitro</i> olarak insan Sit P450 <b>1A2</b> , <b>3A4</b> ve 2C9, 2C19, 2D6 enzimlerini <b>inhibe</b> ettiği saptanmıştır. Ginkgo bilobanın Sit P450 <b>3A4</b> tarafından metabolize olan ilaçlarla etkileşme olasılığı vardır ancak bu durum klinik verilerle kanıtlanmamıştır[30, 35]. Ancak ginkgo bilobanın ekstresinde bulunan flavonoidler ve bazı bileşenlerin <i>in vivo</i> olarak sıçanda yapılan bir araştırmada Sit P450 <b>1A2</b> ve diğer Sit P450 enzimlerini indüklediği bu nedenle teofilinin metabolizması başta olmak üzere farmakokinetik özelliklerinde önemli değişiklikler yapabileceği ileri sürülmüştür[43]. Bu neden teofilin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	Fabaceae	Bu bitki kökünün ekstresinde bulunan glabridin, antitussif ve antiinflamatuvar, sitotoksik, antimikrobiyal, östrojenik ve meme kanserinde antiproliferatif etkiler gibi farmakolojik etkilerden sorumludur. Glabridinin <i>in vitro</i> ortamda insan Sit P450 <b>3A4</b> <b>inhibitör</b> olduğu saptanmıştır[26, 35, 44-45]. Teofilin toksisitesini artırabilir.

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Glycine max</i> (Soya)	Fabaceae	Soya ve özellikle soyada bulunan genistein ve daidzein gibi isoflavonlar <i>in vitro</i> ortamda Sit P450 <b>3A4</b> 'ü güçlü bir şekilde <b>inhibe</b> ederler[35]. Teofilin toksisite riskini artırır.
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı kantaron, binbir delik otu)	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i> 'un yapısında en az 9 adet biyolojik olarak aktif kimyasal grup tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri naftodiantronlar (hiperisin gibi); flavonoidler (kamferol, kersetin, hiperosid v.b.); floroglusinoller (hiperforin gibi) ve esansiyel yağlardır. Hiperisin ve hiperforin, sarı kantaronun antidepresan etkisi dahil olmak üzere gösterdiği klinik etkilerin çoğundan sorumlu tutulduğu için üzerinde en çok durulan bileşenleridir. Sarı kantaron enzim sisteminde yaptığı indüksiyon veya inhibisyon nedeniyle terapötik ilaç düzeyinin değişmesine neden olabilir. Hiperforinin insanlarda Sit P450 3A4 transkripsiyonunu artırarak karaciğerde Sit P450 3A4 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca hiperisinin Sit P450 1A2 indüksiyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer Sit P450 izozimleri üzerine olan etkisi konusundaki görüşler tartışmalıdır[35, 46-47]. Bazı kaynaklarda teofilinin etkinliğini düşürdüğü bildirilmiştir[33-34]. Teofilin ile birlikte tüketilmemelidir.

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Matricaria chamomilla</i> (Papatya)	Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i> 'nin Sit P450 <b>3A4</b> ve 2C9, 2C19, 2D6'yı <i>in vitro</i> ortamda <b>inhibe</b> ettiği saptanmıştır. Ayrıca Sit P450 <b>1A2</b> 'yi sıçanda <b>inhibe</b> ettiği gösterilmiştir[35, 45]. Teofilin toksisitesi olasılığını artırır.
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	Lamiaceae	<i>Mentha piperita</i> 'nın sıçanda Sit P450 <b>1A2</b> aktivitesini azalttığı bildirilmiştir[35]. Teofilin toksisitesini artırır.
<i>Panax ginseng</i> (Kore ginsengi)	Araliaceae	Geleneksel olarak tonik ve direnç artırıcı olarak kullanılır. Ginsengin insan Sit P450 izozimlerinden <b>3A4</b> ve 2C9, 2C19 ve 2D6'yı <i>in vitro</i> ortamda <b>inhibe</b> ettiği ileri sürülmüştür[35, 38]. Teofilin toksisitesini artırır.
<i>Piper methysticum</i> (Kava kava)	Piperaceae	<i>Piper methysticum</i> bitkisinin kök kısımlarından hazırlanan ekstrakt, anksiyolitik ve sedatif özelliklerinden dolayı Batı ülkelerinde bitkisel preparat olarak kullanılmaktadır. İçerdiği kavalaktonlar bu aktivitelelerden sorumludur. Bunlardan kavain, yangonin ve metistisin aktivitenin % 95'ini oluşturur. Kava, <i>in vitro</i> ortamda Sit P450 <b>3A4</b> ve 1A, 2C9, 2C19 ve 2D6'yı güçlü bir şekilde <b>inhibe</b> ettiği ve bu nedenle teofilin metabolizmasını yavaşlatacağından ciddi toksisiteye neden olabileceği göz önüne alarak kullanılmamalıdır[35, 38].

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Piper nigrum</i> (Karabiber)	Piperaceae	<i>Piper nigrum</i> 'da bulunan piperinin <i>in vivo</i> ortamda Sit P450 <b>1A</b> , <b>3A4</b> ve 2D6'yı <b>inhibe</b> ettiği belirlenmiştir[38]. Teofilin toksisitesini artırabilir.
<i>Polygonum multiflorum</i> (Fo-Ti)	Polygonaceae	<i>Polygonum multiflorum</i> kök ekstresinin yüksek konsantrasyonlarının Sit P450 <b>1A2</b> , <b>3A4</b> ve 2C8, 2C9, 2C19, 2D6'yı <b>inhibe</b> ettiği saptanmıştır[38]. Teofilin toksisite riskini artırabilir.
<i>Punica granatum</i> (Nar)	Lythraceae	Nar suyunun <i>in vitro</i> ortamda intestinal Sit P450 <b>3A</b> 'nın güçlü <b>inhibitör</b> olduğu bildirilmiştir. Ancak hepatik Sit P450 3A üzerinde bir etkisi saptanmamıştır[35, 48]. Teofilin toksisite riskini artırabilir.
<i>Silybum marianum</i> (Meryemana Dikeni)	Asteraceae	Karaciğer fonksiyon bozukluklarında kullanılmaktadır. Meryemana dikeninde bulunan silybinin <i>in vitro</i> ortamda bir Sit P450 3A4 <b>inhibitör</b> olduğu, <i>in vivo</i> bir çalışmada ise 3A4 aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir[35, 38].
<i>Tanacetum parthenium</i>	Asteraceae	Migren tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır. <i>In vitro</i> ortamda Sit P450 2C9, 2C19, 2D6 ve özellikle 3A4'ü <b>inhibe</b> ettiği ileri sürülmüştür. Büyük olasılıkla Sit P450 3A4 tarafından metabolize olan teofilin gibi ilaçların metabolizmasını etkileyebileceği toksisitesinin artmasına neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır[35, 49].

**Tablo 2.** (Devam) Teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler.

<i>Taraxacum officinale</i> (Karahindiba)	<i>Asteraceae</i>	Sit P450 <b>1A2</b> 'yi sızanda <b>inhibe</b> ettiği belirlenmiştir[35]. Teofilinin toksisite riski artar.
<i>Trifolium pratense</i>	<i>Fabaceae</i>	İnsan Sit P450 <b>3A4</b> enzimini <b>inhibe</b> ettiği bildirilmiştir[35]. Teofilin toksisitesini artırır.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Kedi pençesi)	<i>Rubiaceae</i>	Romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Bir Sit P450 <b>3A4</b> <b>inhibitörü olup</b> , diğer Sit P450 izozimleri üzerine etkisiz olduğu bildirilmiştir[35]. Teofilin gibi ilaçların toksisitesini artırır.
<i>Valeriana officinalis</i> (Kediotu)	<i>Valerianaceae</i>	Uyku bozukluklarında kullanılan bir bitki olup, genellikle Sit P450 <b>3A4</b> , 2C19 ve 2D6'yı <i>in vitro</i> olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Akşamları aşırı dozda alınan kediotu ekstresinin Sit P450 3A4 aktivitesi üzerinde minimal etki gösterdiği, ancak 2D6 üzerinde herhangi bir etki yapmadığı saptanmıştır[35, 38]. Teofilin toksisitesini artırır.
<i>Vaccinium macrocarpon</i> (Cranberry)	<i>Ericaceae</i>	Teofilinin toksisite riskini artırabilir[35].

ziyet dolayısıyla sigara, teofilin gibi terapötik aralığı dar ilaçların etkilerini değiştirebilir.

Bir ilacın güvenilir oluşunun göstergesi olarak "Terapötik İndeks", medyan letal doz ya da medyan toksik doza göre çok daha fazla önem taşımaktadır. Bir ilacın, toksik bir etki meydana getirmek için gerekli dozun istenen terapötik cevabı elde etmek için gerekli doza oranı olarak tanımlanan terapötik indeksi (güvenlik aralığı/terapötik pencere) dar ise, bu tip etkileşmelerle karşılaşma olasılığı ciddi derecede artmaktadır [2].

Teofilin, metilksantin türevi olan ve astım ve KOAH tedavisinde yıllardan bu yana yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Teofilin ile ilaç, diyet, alışkanlıklar dahil, diyet dışı maddelerle etkileşmeler ve toksikolojik sonuçlarıyla sıkça karşılaşmaktadır [6-8].

Teofilin tedavisi sırasında klinik açıdan önemli olan ve sıklıkla karşılaşılan farmakokinetik etkileşmeler en çok metabolizma ve itrah düzeyinde gerçekleşir. Teofilin metabolizmasında en önemli rolü olan enzimler başta SitP450 1A2, 3A4 olmak üzere 3A3 ve 2E1'dir [6-8]. Teofilinin metabolizmasında önemli rolü olduğu belirtilen bu enzimlerin inhibisyon veya induksiyonuna neden olan ilaç, bitki, besin ve diğer bazı kimyasallara maruziyet, teofilinin kan düzeyinin terapötik aralığın dışına çıkmasına ve tedavinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. İtrah düzeyindeki etkileşmeler, teofilinin vücuttan atılımını hızlandırarak tedavi etkinliğini yetersiz kılan ve bunun sonucu olarak astım ve KOAH'ın kontrol altına alınamaması gibi riskli, istenmeyen durumlara neden olmaktadır.

Bu nedenlerle, sunulan bu yazıda yukarıda belirtilen etkileşmelerle ilgili önemli örnekler sırasıyla 'teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite riskini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan ilaçlar' Tablo 1a, ve 'teofilin alımı ile toksisitesi artan ilaçlar ile teofilin toksisitesini arttıran faktör ve uygulamalar' Tablo 1b'de verilmiştir. Tablo 2 'teofilin ile birlikte kullanıldığında ilacın toksisite oluşturma potansiyelini artıran veya terapötik etkinliğini azaltan bitkiler', Tablo 3'de 'teofilin metabolizmasında rolü olan

**Tablo 3.** Teofilin metabolizmasında rolü olan Sit P450 izozimlerinin aktivitesini etkileyen bazı diyet bileşenleri ile diyet dışı madde ve alışkanlıkların teofilinin terapötik aktivitesi ve toksisitesi üzerine etkileri.

Besin/ksenobiyotik	Teofilinin eliminasyon hızında azalma yaparak teofilin toksisitesinin tetiklenmesi veya eliminasyon hızında artmaya neden olarak terapötik etkinliğini azaltılması
Karbonhidrat, protein	Düşük karbonhidrat, yüksek protein içeren diyet ve kömürde pişirilmiş ette bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar teofilin <b>eliminasyonunu artırır</b> [32]. Terapötik etkinliği düşer.
Brokoli, Brüksel lahanası gibi sebzeler	Brokoli, Brüksel lahanası gibi sebzeler teofilin <b>eliminasyonunu artırır</b> [18]. Terapötik etkinliği düşer.
Balık yağı	Balık yağının <i>in vitro</i> olarak Sit P450 <b>3A4</b> ve 2C19, 2D6'yı <b>inhibe</b> ettiği belirlenmiştir[35]. Toksisitesini artırır.
Sigara	Sigara Sit P450 <b>1A2</b> izozim <b>indüksiyonu</b> yapar. Sigara içenlerde teofilin klerensi sigara içmeyenlere göre % 58-100 daha fazladır[50]. Terapötik etkinliği düşer.
Kırmızı şarap	Kırmızı şarapta bulunan bileşikler, özellikle resveratrol, Sit P450 <b>3A4</b> , <b>1A</b> ve 2E1 inhibisyonundan sorumludur. Teofilin toksisitesini artırır. Bu etkileşme beyaz şarap ile görülmez[35].

Sit P450 izozimlerinin aktivitesini etkileyen bazı diyet bileşenleri ile diyet dışı madde ve alışkanlıkların teofilinin terapötik aktivitesi ve toksisitesi üzerine etkileri' özetlenmiştir.

Sonuç olarak; teofilin ile tedavi sırasında, gerek riskli dönemlerdeki dikkatsiz kullanıma bağlı olarak, gerekse birlikte alınan veya tüketilen ilaç ve bitkisel ürünlerle etkileşmeler sonucu istenmeyen durumlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu nedenle;

- Hastanın diyet ve diyet içeriği ile alışkanlıklarının teofilinin yazgısını değiştirebileceği göz önünde bulundurularak hastaların en uygun şekilde yönlendirilmesi önemlidir.

- Farmakolojik ve toksikolojik açıdan meydana gelebilecek önemli olumsuzlukları azaltmak veya önlemek amacıyla, mümkünse teofilin ile aynı anda bitki veya bitkisel ürünlerin tüketilmemesi, tüketiliyorsa da bilinçli ve doğru kullanımı sağlanmalıdır.

- Teofilin ile birlikte ilaç kullanımını gerektiren zorunlu durumlarda, ilacın kinetik bilgileri ışığında ve bireysel özellikler de göz önünde bulundurularak akılcı bir tedavinin (örneğin; günün aykırı zamanlarında alımları gibi) planlanması büyük önem taşımaktadır.

- Teofilin dahil, tüm ilaçlarla tedavide güvenli ve doğru uygulama için başta doktor, eczacı, hemşire gibi sağlık personelinin eğitimine önem verilmeli ve güncel bilgi akışının düzenli meslek içi eğitimlerle devamlılığı sağlanmalıdır. Bunun yanı sıra hasta ve hasta bakımından sorumlu kişilerin de doğru kullanım hakkında bilgi-lendirilmeleri başta görsel basındaki olanaklar kullanılarak anlaşılır şekilde ilgili sağlık personeli tarafından gerçekleştirilmelidir.

- Günümüzde yanıltıcı şekilde etkileyici, konu ile ilgisi ve yeterliliği olmayan kişiler tarafından yapılan programlarının (özellikle televizyon) denetimi şarttır.

**Teşekkür:** Bu makalede yer alan bitki etkileşmeleri ile ilgili

tablonun düzenlenmesinde değerli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Nurten Ezer'e teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

- Bellibaş SE, editor. Rasyonel İlaç Rehberi. İzmir: Egem Tıbbi Yayıncılık; 1994.
- Kayaalp SO, editor. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 2005.
- Lu FC, Kacew S, editors. Lu's Basic Toxicology, Fundamentals, Target Organs and Risk Assessment. London: Taylor & Francis; 2002.
- Sahin G, Girgin G. İlaç-Besin, İlaç-Alkol ve İlaç-Bitkisel Kökenli Ürün Etkileşmeleri. Mised 2003; 5-6: 92-109.
- Clark WG, Brater DC, Johnson AR, editors. Goth's Medical Pharmacology. Washington D.C: Mosby; 2002.
- Abernethy DR, Arnold GJ, Azarnoff D, editors. Mosby's Drug Consult. St. Louis: Mosby Inc, 2002.
- Jonkman JH, Nicholson KG, Farrow PR, Eckert M, Grasmeijer G, Oosterhuis B, et al. Effects of alpha-interferon on theophylline pharmacokinetics and metabolism. Br J Clin Pharmacol 1989; 27(6): 795-802.
- Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of Clinical Pharmacology. London: Elsevier; 2007.
- Kobayashi K, Nakajima M, Chiba K, Yamamoto T, Tani M, Ishizaki T, et al. Inhibitory effects of antiarrhythmic drugs on phenacetin O-deethylation catalysed by human CYP1A2. Br J Clin Pharmacol 1998; 45(4): 361-368.
- Fuhr U, Anders EM, Mahr G, Sorgel F, Staib AH. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(5): 942-948.
- Bertram G. Katzung editor. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill; 2003.
- Segev S, Rehavi M, Rubinstein E. Quinolones, theophylline, and diclofenac interactions with the gamma-aminobutyric acid receptor. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32(11): 1624-1626.
- Spivey JM, Laughlin PH, Goss TF, Nix DE. Theophylline toxicity secondary to ciprofloxacin administration. Ann Emerg Med 1991; 20(10): 1131-1134.
- Yao C, Kunze KL, Kharasch ED, Wang Y, Trager WF, Ragueneau I, et al. Fluvoxamine-theophylline interaction: gap between in vitro and in vivo inhibition constants toward cytochrome P450IA2. Clin Pharmacol Ther 2001; 70(5): 415-424.
- Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Elli GM, Scaltrini G. Ticlopidine-theophylline interaction. Clin Pharmacol Ther 1987; 41(3): 358-362.
- Koch KM, Ricci BM, Hedayetullah NS, Jewell D, Kersey KE. Effect of alosetron on theophylline pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 2001; 52(5): 596-600.
- Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7(6): 587-591.
- Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005; 97(3): 125-134.
- Bapirio TE, Sayi J, Hasler JA, Jande M, Rimoy G, Masselle A, et al. Artemisinin and thiabendazole are potent inhibitors of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity in humans. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(10): 755-761.
- Rasmussen BB, Jeppesen U, Gaist D, Brosen K. Griseofulvin and fluvoxamine interactions with the metabolism of theophylline. Ther Drug Monit 1997; 19(1): 56-62.
- Meyer UA. Interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450: consequences for drug interactions. Yale J Biol Med 1996; 69(3): 203-209.
- Iliopoulou A, Aldhous ME, Johnston A, Turner P. Pharmacokinetic interaction between theophylline and erythromycin. Br J Clin Pharmacol 1982; 14(4): 495-499.
- Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. J Antimicrob Chemother 1996; 37 Suppl C: 133-142.
- Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. Br J Clin Pharmacol 1997; 44(2): 190-194.
- Dekhuijzen PN, Koopmans PP. Pharmacokinetic profile of zafirlukast. Clin Pharmacokinet 2002; 41(2): 105-114.
- Zhou S, Chan E, Lim LY, Boelsterli UA, Li SC, Wang J, et al. Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. Curr Drug Metab 2004; 5(5): 415-442.
- Busby M, Lesko LJ. Pharmacokinetic interaction between theophylline and chloramphenicol in rats. Drug Metab Dispos 1987; 15(2): 204-206.
- Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(11): 3464-3469.
- Darwish M, Kirby M, Robertson P, Hellriegel ET. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by cytochrome P450 enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. Clin Pharmacokinet 2008; 47(1): 61-74.
- Lejus C, Fautrel A, Malledant Y, Guillouzo A. Inhibition of cytochrome P450 2E1 by propofol in human and porcine liver microsomes. Biochem Pharmacol 2002; 64(7): 1151-1156.
- Frye RF, Branch RA. Effect of chronic disulfiram administration on the activities of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and N-acetyltransferase in healthy human subjects. Br J Clin Pharmacol 2002; 53(2): 155-162.
- Udem BJ, Lichtenstein LM. Drug Used in the Treatment of Asthma. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 733-754.
- Roach SS, editor. Introductory Clinical Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Richards D, Aronson J, editors. Oxford Handbook of Practical Drug Therapy. New York: Oxford University Press; 2005.
- Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St John's Wort - and beyond! Nephrology (Carlton) 2008; 13(4): 337-347.
- Ishihara K, Kushida H, Yuzurihara M, Wakui Y, Yanagisawa T, Kamei H, et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: pharmacokinetic changes of tolbutamide and diazepam caused by extract of Angelica dahurica. J Pharm Pharmacol 2000; 52(8): 1023-1029.
- Frank A, Unger M. Analysis of frankincense from various Boswellia species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction. J Chromatogr A 2006; 1112(1-2): 255-262.
- Foti RS, Wahlstrom JL. The role of dietary supplements in cytochrome P450-mediated drug interactions. Pharmacokinetics and Drug Metabolism 2008; 7(2): 66-84.
- Tirillini B. Grapefruit: the last decade acquisitions. Fitoterapia 2000; 71 Suppl 1: 29-37.
- Ken Ichi Fujita MH, Norito Takamura, Keishi Yamasaki, Tomomi Iwakiri, Manabu Okumura, Hirofumi Kodama, Masatoshi Yamaguchi, Tsuyomu Ikenoue, Kazuhiko Arimori. Inhibitory Effects of Citrus Fruits on Cytochrome P450 3A (CYP3A) Activity in Humans. Biol. Pharm. Bull 2003; 26(9): 1371-1373.
- Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin Pharmacol Ther 2004; 75(1): 89-100.
- Ueng YF, Tsai TH, Don MJ, Chen RM, Chen TL. Alteration of the pharmacokinetics of theophylline by rutaecarpine, an alkaloid of the medicinal herb Evodia rutaecarpa, in rats. J Pharm Pharmacol 2005; 57(2): 227-232.
- Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Food Chem Toxicol 2007; 45(12): 2441-2445.
- Tian M, Yan H, Row KH. Extraction of glycyrrhizic acid and glabridin from licorice. Int J Mol Sci 2008; 9(4): 571-577.
- Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine 2000; 7(4): 273-282.
- Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol 2002; 54(4): 349-356.
- Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, et al. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. Psychosomatics 2003; 44(4): 271-282.
- Saruwatari A, Okamura S, Nakajima Y, Narukawa Y, Takeda T, Tamura H. Pomegranate juice inhibits sulfoconjugation in Caco-2 human colon carcinoma cells. J Med Food 2008; 11(4): 623-628.
- Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. Phytomedicine 2003; 10(4): 334-342.
- Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. Ther Adv Respir Dis 2008; 2(2): 95-107.